



## PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11) Publication number: **10226641 A**(43) Date of publication of application: **25.08.98**

(51) Int. Cl

**A61K 31/35**  
**A61K 31/35**  
**A61K 31/35**  
**A61K 31/35**  
**A61K 9/06**  
**A61K 9/08**  
**A61K 9/107**  
**A61K 9/70**  
**// C07D311/08**  
**C07D311/44**

(21) Application number: **09047354**(22) Date of filing: **14.02.97**(71) Applicant: **KUREHA CHEM IND CO LTD**

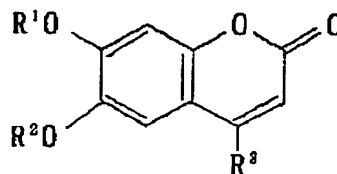
(72) Inventor: **CHIBA TADAHIKO**  
**WATANABE TAKATOSHI**  
**UMEKAWA KIYONORI**

**(54) THERAPEUTIC PREPARATION FOR**  
**ARTHROPATHY**

## (57) Abstract:

**PROBLEM TO BE SOLVED:** To obtain a therapeutic preparation for arthropathy which is continuously sustainable the concentration at a lesion for a long period of time by the decreased administration quantity and affords little side effect by making esculetin and its derivative in the form of parenteral preparation.

**SOLUTION:** This preparation contains esculetin of the formula ( $R^1$  and  $R^2$  are each H, an 2-25C aliphatic acyl and benzoyl;  $R^3$  is H, OH, an alkyl, an aryl and an aralkyl) as a major drug and can be administrated by parenteral administration (e.g. injection, transmucosal path, percutaneous path and implant path). When 1-100mg/kg of this preparation are administrated to the mouse femur head cartilage destruction model (mouse FHC model), the concentration of metabolized esculetin in cartilage after administration is regulated to be 0.01-100ng/mg cartilage to obtain the objective parenteral preparation. By this process, the destruction of articular cartilage caused by osteoarthritis and rheumatoid arthritis is suppressed and the clinical symptom can be improved.



(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平10-226641

(43)公開日 平成10年(1998) 8月25日

(51)Int.Cl. <sup>6</sup> A 6 1 K 31/35  9/06	識別記号 A B J A A H A B E A B G	F I A 6 1 K 31/35  9/06	A B J A A H A B E A B G G
審査請求 未請求 請求項の数12 F D (全 9 頁) 最終頁に続く			
(21)出願番号  (22)出願日	特願平9-47354  平成9年(1997) 2月14日	(71)出願人 000001100 呉羽化学工業株式会社 東京都中央区日本橋堀留町1丁目9番11号 (72)発明者 千葉 忠彦 東京都日野市大字新井972番地の1 (72)発明者 渡辺 孝寿 埼玉県坂戸市鶴舞2-5-7 (72)発明者 梅川 清則 千葉県浦安市美浜5-4-309 (74)代理人 弁理士 藤野 清也	

(54)【発明の名称】 関節症治療製剤

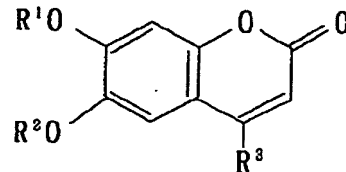
(57)【要約】

【課題】 投与量を低減し、軟骨内濃度の持続性を特徴とする関節症治療剤の製剤。

【解決手段】 エスクレチン、その誘導体あるいは塩の非経口製剤。この製剤は、皮膚、皮下、皮内あるいは局所投与される。軟骨中でのエスクレチン、又はその誘導体、あるいは誘導体から代謝されたエスクレチンの濃度が長時間持続的に維持できることが可能となった。変形性関節症、慢性関節リュウマチ等の症状の改善に有用である。

## 【特許請求の範囲】

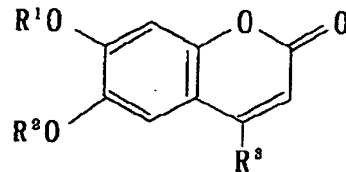
【請求項1】 一般式(I) で表されるエスクレチン、その誘導体またはその薬理的に許容される塩を有効成分と \*



(I)

(式中、R¹及びR²は、それぞれ独立に、水素原子、炭素数2～25個の飽和もしくは不飽和脂肪族アシル基またはベンゾイル基である。R³は水素原子、水酸基、アルキル基、アリール基またはアラルキル基である。)

【請求項2】 一般式(I) で表されるエスクレチン、その誘導体またはその薬理的に許容される塩を有効成分 ※



(I)

【請求項3】 製剤が、注射によって投与できる剤形である請求項2記載の製剤。

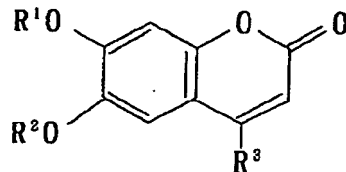
【請求項4】 水性注射剤、水性懸濁注射剤、脂肪乳剤またはリポソームである請求項3記載の製剤。

【請求項5】 皮下、筋肉内、もしくは関節腔内に投与する請求項4記載の製剤。

【請求項6】 製剤が、経粘膜ルートで投与することのできる剤形である請求項2記載の製剤。

【請求項7】 鼻粘膜貼付剤、口腔粘膜貼付剤、または坐薬である請求項6記載の製剤。 30

【請求項8】 製剤が、経皮ルートで投与することのできる剤形である請求項2記載の製剤。 ★



(I)

【請求項12】 水溶性高分子媒体、もしくは水膨潤性高分子媒体が、ゼラチン、セルロース誘導体、アクリル酸誘導体、ポビドン、マクロゴール、ポリアミノ酸誘導体及び多糖体よりなる群から選択される少なくとも1種である請求項11記載の製剤。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、関節症治療非経口製剤に関する。本発明の関節症治療非経口製剤は、皮膚、皮下、皮内あるいは局所投与することによって変形性関節症、慢性関節リウマチ等の関節軟骨の破壊によって誘発される炎症、疼痛、動作障害等の関節症の症状を

\* する関節症治療非経口製剤。

## 【化1】

※とし、マウス大腿骨頭軟骨破壊モデル（マウス FHCモデル）に 1～100mg/kgを投与したとき、投与後のエスクレチン、又はその誘導体、あるいは誘導体から代謝されたエスクレチンの軟骨内濃度が0.01～100ng/mg軟骨となるように調整された製剤である関節症治療非経口製剤。

## 【化2】

★きる剤形である請求項2記載の製剤。

【請求項9】 軟膏、クリーム、ゲルまたはパップ剤である請求項8記載の製剤。

【請求項10】 製剤が、体内埋め込みによって投与することのできる剤形である請求項2記載の製剤。

【請求項11】 一般式(I) で表されるエスクレチン、その誘導体、またはその薬理的に許容される塩を水溶性高分子媒体、もしくは水膨潤性高分子媒体中に溶解もしくは懸濁してなる関節症治療非経口製剤。

## 【化3】

☆改善することができる。

## 40 【0002】

【従来の技術】関節症には、慢性関節リウマチ、リウマチ熱、変形性関節症等がある。なかでも慢性関節リウマチ及び変形性関節症は患者数が多く、主要な関節症と考えられている。変形性関節症には、先天性のもの或いは二次性のものと、老化による関節軟骨の進行変形による一次性のものとがある。一次性的変形性関節症は、近年高齢者人口の増大につれて増加している。慢性関節リウマチと変形性関節症では、病因、病態に大きな違いがある。しかし何れも最終的には、関節軟骨の破壊により関節機能が阻害される点では共通している。慢性関節リウ

マチ、リウマチ熱、全身性エリテマトーデス、変形性関節症等のリウマチ性疾患に対する第一選択薬は、アスピリン、インドメタシン等の鎮痛抗炎症剤である。慢性関節症治療薬としては、他にシオゾール等の金製剤、免疫調節剤、ステロイド剤、D-ペニシラミン等が使用される。一方、エスクレチン、4-メチルエスクレチン等のエスクレチン類はコレステロール低下、血管補強、及び抗酸化作用を有することが知られている（特公昭42-16626号公報）。4-メチルエスクレチンの炭素数6～25のカルボン酸のジエステル、特にカプリル酸ジエステル、ラウリン酸ジエステル、及びパルミチン酸ジエステルは抗炎症作用を有することが知られている（フランス特許第 2 276819号明細書）。

【0003】従来の上記鎮痛抗炎症剤は、関節軟骨の破壊に対しては抑制効果がなく、一部の鎮痛抗炎症剤は、軟骨細胞を用いた実験において、逆に、増悪作用を示す。更に、上記慢性関節症及び変形性関節症の治療薬にも、関節軟骨の破壊抑制作用は臨床的には見いだされていない。関節軟骨は軟骨細胞と軟骨マトリックスから構成されている。軟骨マトリックスは、軟骨細胞が産生する繊維性蛋白質であるタイプIIコラーゲンと、蛋白多糖複合体であるプロテオグリカンがヒアルロン酸と非共有的に結合し、複雑にからみあうことにより形成された3次元マトリックス構造であり、その中には多量の水分が保持されており、これにより正常な関節機能が維持されている。プロテオグリカンを構成する主な多糖類はコンドロイチン硫酸とケラタン硫酸からなるグリコサミノグリカンである。

【0004】本発明者らは、既知化合物のエスクレチンや4-メチルエスクレチンが、インターロイキン1等の刺激によるマトリックス中に於けるグリコサミノグリカンの減少を強く抑制し、関節軟骨の保護剤として有用であることを見出している（特開平6-312925号公報）。

【0005】

【発明が解決しようとする課題】しかし、これらのエスクレチン及びその誘導体を顆粒剤、錠剤、カプセル剤等の通常の経口製剤として投与すると、これらの化合物は速やかに腸管より吸収され、肝臓においてグルクロン酸あるいは硫酸抱合を受け、直ちに腎臓より排泄される。軟骨保護作用を発現させる為には、ある程度以上の（0.01～100、好ましくは1～30ng/mg 軟骨）のエスクレチンあるいはその誘導体が持続的に長時間局所（軟骨）に存在することが必要であり、そのためには大量（200～1000 mg/kg）の経口投与が必要となる。また、大量投与す \*

ることにより一過性に血中濃度が上昇し、副作用発現の危険性が增大する。これらの問題を解決するため、本発明者等は、エスクレチン及びその誘導体を非経口的に投与することにより、経口投与量と比較して極めて低用量で、局所での薬効を発現するための有効濃度（0.01～100、好ましくは1～30ng/mg 軟骨）を長時間持続的に保ち、かつ副作用が低減できることを見出した。本発明の課題は、エスクレチン及びその誘導体を関節症治療剤として、その投与量を低減し、持続的に局所濃度を長時間保ち、副作用の発現を低減させるための新規な剤形を提供することにある。

【0006】

【課題を解決するための手段】本発明は、このような課題を解決するためになされたものであって、エスクレチンやその誘導体あるいはその薬理的に許容される塩を非経口的に投与する関節症治療非経口剤に関する。本発明において、エスクレチン、その誘導体あるいはその薬理的に許容される塩を主薬として含有する製剤で、非経口的に投与することが可能で、且つ、マウス大腿骨頭軟骨破壊モデル（マウスFHC モデル）に 1～100mg/kgを投与したとき、投与後のエスクレチン、又はその誘導体、あるいは誘導体から代謝されたエスクレチンの軟骨内濃度が0.01～100 ng/mg 軟骨を維持できる製剤であれば、剤形、処方に関わらない。用量低減の目的からすれば、投与量が少なく投与後エスクレチン及び誘導体の軟骨内濃度が、1～30ng/mg 軟骨を維持できる製剤が好ましく、投与量が25mg/kg 以下であることが特に好ましい。

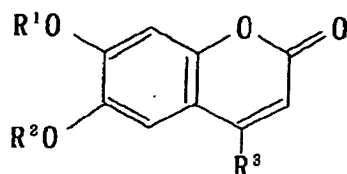
【0007】投与経路は、非経口投与経路であれば特に限定されないが、注射、経粘膜経路、経皮経路、体内埋め込み経路が好ましく、用量低減に有効である。注射剤としては、水性注射剤、水性懸濁注射剤、脂肪乳剤、リポソーム注射剤等が好ましく、経粘膜経路の製剤としては、口腔貼付剤、鼻腔貼付剤、坐剤が好ましく、経皮経路の製剤としては、軟骨、クリーム、ゲル、パップ剤が好ましい。用量低減の手法として全ての剤形、処方に共通するものはないが、水溶性あるいは水膨潤性高分子を基剤として配合する方法が例示できる。

【0008】

【発明の実施の形態】本発明における有効成分のエスクレチン、その誘導体あるいはその薬理的に許容される塩は次の一般式で示される化合物であって、いずれも公知の物質である（特開平6-312925号公報）。

【0009】

【化4】



(I)

【0010】(式中、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>は、それぞれ独立に、水素原子、炭素数2～25個の飽和もしくは不飽和脂肪族アルキル基またはベンゾイル基である。R<sup>3</sup>は水素原子、水酸基、アルキル基、アリール基またはアラールキル基である。)

【0011】上記一般式(I)において、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>の好ましい例は、水素原子、アセチル基、ビバロイル基、カプリロイル基、ラウロイル基、パルミトイル基、ステアロイル基、リノレオイル基、ドコサヘキサエノイル基、及びベンゾイル基である。上記式(I)におけるR<sup>3</sup>のアルキル基は、好ましくは脂肪族アルキル基、より好ましくは炭素数1～4個の低級アルキル基、例えば、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、s-ブチル基またはt-ブチル基であり、メチル基またはエチル基が特に好ましい。上記式(I)におけるR<sup>3</sup>のアリール基は、好ましくは炭素数6～12個のアリール基、例えば、フェニル基、ナフチル基、またはビフェニル基であり、これらのアリール基は、1個または2個以上の置換基、例えば、炭素数1～4個の低級アルキル基、ハロゲン原子、及び/または水酸基で置換されてもよい。更に、上記式(I)におけるR<sup>3</sup>のアラールキル基は、好ましくは炭素数6～12個のアリール基で置換された炭素数1～4個の低級アルキル基であり、例えば、ベンジル基、フェニルエチル基、フェニルプロピル基、またはフェニルブチル基である。前記アラールキル基のアリール部分も1個または2個以上の置換基、例えば、炭素数1～4個の低級アルキル基、ハロゲン原子、及び/または水酸基で置換されていることができる。

【0012】本発明のエスクレチン誘導体の薬理的に許容できる塩は、6または7位の水酸基において形成される。また、製剤学的に許容することのできる塩としては、例えば、無機塩基もしくは有機塩基との塩が含まれる。これらの塩の形成に適した無機塩基は、例えば、アンモニア、カリウム、ナトリウム、リチウム、カルシウム、マグネシウム、アルミニウム等の水酸化物、炭酸塩及び重炭酸塩等である。有機塩基との塩としては、例えば、メチルアミン、ジメチルアミン、トリエチルアミンのようなモノー、ジー、及びトリールアルキルアミン塩、モノー、ジー、及びトリーヒドロキシアルキルアミン塩、グアニジン塩、N-メチルグリコサミン酸、アミノ酸塩等を挙げることができる。

【0013】エスクレチンは市販されており、またその誘導体は上記公報記載の方法で製造することができる。本発明では、次のエスクレチン及びエスクレチン誘導体を用いることが好ましい。

エスクレチン

4-メチルエスクレチン

4-メチルエスクレチン 6,7-ビス (アセテート)

4-メチルエスクレチン 6,7-ビス (ステアレート)

4-メチルエスクレチン 6,7-ビス (リノレート)

4-メチルエスクレチン 6,7-ビス (ドコサヘキサエノエート)

エスクレチン 6,7-ビス (ベンゾエート)

4-メチルエスクレチン 6,7-ビス (ベンゾエート)

エスクレチン 6,7-ビスアセテート

エスクレチン 6,7-ビス (ビバレート)

エスクレチン 6-モノビバレート

【0014】これらの化合物は、0.5%メチルセルロース水溶液に懸濁し、これを6週令のCrj:CD-1(ICR)雄マウス(1群5匹)に1日1回連続4日間腹腔内投与しても死亡例や特筆すべき毒性はみられなかった。また、家兔の膝関節から軟骨を無菌的に取り出し、軟骨細胞を採取し、軟骨破壊因子(フォルボールミリステートアセテート)及びこれらの化合物を加えて培養したところ軟骨マトリックスを構成するグリコサミノグリカンの減少がいちじるしく抑制され関節軟骨の破壊抑制作用を有することが確認された。

【0015】また、SD系雄性ラットの大腿骨頭軟骨を摘出し、これを背部を削毛したBALB/C雌性マウスの背部皮下に無菌的に埋め込み、これらの化合物を投与し、大腿骨頭軟骨の軟骨マトリックスを構成するプロテオグリカン量を測定したところ、プロテオグリカン量の減少が抑制され、これらの化合物は関節軟骨の破壊抑制作用があることが確認された。

【0016】本発明は、前記のエスクレチン、その誘導体あるいはその薬理的に許容される塩を注射、経粘膜経路、経皮経路、体内埋め込み経路の投与経路で使用する。その結果、経口投与に比べてエスクレチン、その誘導体あるいはその薬理的に許容される塩の使用量を軽減しても、単回投与後1～2時間時点のエスクレチン及び誘導体の軟骨内濃度が、0.01～100ng/mg軟骨、好ましくは1～30ng/mg軟骨を維持することを可能にし、軟骨破壊抑制効果を持続的に保持することができる。

【0017】本発明において、エスクレチン、その誘導体あるいはその薬理的に許容される塩を注射で投与する場合、水性注射剤、水性懸濁注射剤、脂肪乳剤、リポソーム注射剤等が好ましい。水性注射剤、水性懸濁注射剤においては、エスクレチン、その誘導体あるいはその薬理的に許容される塩を、精製水と混合し、必要に応じて水溶性あるいは水膨潤性高分子、pH調整剤、界面活性剤、浸透圧調整剤、防腐剤、保存剤などを加え、混合して、必要に応じて加熱しながら溶解乃至懸濁させ、滅菌して注射剤容器に充填密封し、水性注射剤、水性懸濁注射剤とする。水性注射剤は、静脈内、皮下、筋肉内、皮内、関節腔内等に投与される。また、水性懸濁注射剤は皮下、筋肉内、皮内、関節腔内等に投与される。

【0018】水溶性あるいは水膨潤性高分子としては、ゼラチン、セルロース誘導体、アクリル酸誘導体、ポビドン、マクロゴール、ポリアミノ酸誘導体、多糖体類が好ましく、ゼラチン類では精製ゼラチン、セルロース誘

導体では、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース2910、ヒドロキシプロピルメチルセルロース2208、ヒドロキシプロピルメチルセルロース2906、ヒドロキシプロピルセルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、カルメロースナトリウム、アクリル酸誘導体としては、アミノアクリルメタアクリレートコポリマー、メタアクリル酸コポリマー、ポリアミノ酸誘導体としては、ポリリジン、ポリグルタミン酸が好ましい。多糖体としては、ヒアルロン酸、デキストラン、デキストリンが特に好ましい。水溶性あるいは水膨潤性高分子の添加量は、エスクレチン、その誘導体、あるいはその薬理的に許容される塩の性質、量、並びに水溶性あるいは水膨潤性高分子の性質、分子量、適用部位によって異なるが概ね製剤全量に対し、0.01%乃至10%の範囲で使用可能である。

【0019】pH調整剤には、人体に無害な酸あるいはアルカリが用いられ、界面活性剤には、非イオン性界面活性剤、陰イオン性界面活性剤、両性界面活性剤が用いられる。また、浸透圧調整剤には、塩化ナトリウム、ブドウ糖等が、防腐剤にはパラベン類が、保存剤にはアスコルビン酸や亜硫酸塩類が例示される。これらの使用量は、特に限定はないが、その作用がそれぞれ発揮できる範囲で用いられる。また、必要に応じ塩酸プロカイン等の局所麻酔剤、ベンジルアルコール等の無痛化剤、キレート剤、緩衝剤、あるいは水溶性有機溶剤等を加えてもよい。

【0020】脂肪乳剤は適当な油脂に乳化剤とエスクレチン、その誘導体、あるいはその薬理的に許容される塩を配合し、精製水を加えて、必要に応じて水溶性あるいは水膨潤性高分子、pH調整剤、界面活性剤、浸透圧調整剤、防腐剤、保存剤などを加え、適当な乳化装置で乳化し、滅菌して注射剤容器に充填密封することによって調製される。脂肪乳剤は、静脈内、皮下、筋肉内、皮内、関節腔内等に投与される。

【0021】使用する油脂は、植物性油脂あるいは合成油脂が好ましく、例えば大豆油、トウモロコシ油、椿油、ゴマ油、綿実油、サフラワー油、中鎖脂肪酸トリグリセリド、ミリスチン酸イソプロピルが挙げられる。乳化剤は、非イオン性界面活性剤、陰イオン性界面活性剤、両性界面活性剤、脂肪酸を用いることができる。水溶性あるいは水膨潤性高分子、pH調整剤、界面活性剤、浸透圧調整剤、防腐剤、保存剤などは前記のものを用いることができる。

【0022】リポソーム注射剤は、フォスファチジルコリン、フォスファチジルエタノールアミン、スフィンゴ脂質、コレステロール等の脂質を適当な有機溶媒に溶解してフラスコに入れ、ロータリーエバポレーターで有機溶媒を除去することにより脂質の皮膜を形成する。そこにエスクレチン、その誘導体あるいはその薬理的に許容される塩を溶解した水溶液を加え、必要に応じて、水溶

性あるいは水膨潤性高分子、pH調整剤、界面活性剤、浸透圧調整剤、防腐剤、保存剤などを加え、激しく振盪、撹拌することによってできた乳濁液を滅菌して注射剤容器に充填密封することによって調製される。リポソーム製剤は、静脈内、皮下、筋肉内、皮内、関節腔内等に投与される。

【0023】本発明において、エスクレチン、その誘導体誘導体あるいはその薬理的に許容される塩を経粘膜経路で投与する場合、鼻粘膜貼付剤、口腔粘膜貼付剤、坐剤の形態で投与することが好ましい。鼻粘膜貼付剤並びに口腔粘膜貼付剤は、適当な粘着層にエスクレチン、その誘導体、あるいはその薬理的に許容される塩を配合し、必要に応じてpH調整剤、界面活性剤、防腐剤、保存剤などを加えて製造する。粘着層に水を予め配して、半固形状の製剤にし、チューブや軟膏壺に入れて供することも、打錠をして錠剤として供することも可能である。これらの粘膜貼付剤は、鼻孔粘膜、口腔粘膜、歯茎等に貼付して使用する。

【0024】粘着層は、水分を吸着して比較的強度のあるゲルになる成分であれば、単一成分、複合成分を問わない、ゼラチン、セルロース誘導体、アクリル酸誘導体、ポビドン、多糖体類、カルボキシビニルポリマー、ポリビニルアルコール、アラビアゴム、アルギン酸ナトリウム、アルギン酸プロピレングリコールエステル等が好ましく、ゼラチン類では精製ゼラチン、セルロース誘導体では、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース2910、ヒドロキシプロピルメチルセルロース2208、ヒドロキシプロピルメチルセルロース2906、ヒドロキシプロピルセルロース、カルメロースナトリウム、ヒドロキシエチルセルロース等、アクリル酸誘導体としては、アミノアクリルメタアクリレートコポリマー、メタアクリル酸コポリマー、ポリアクリル酸ナトリウム等、多糖体としては、ヒアルロン酸、プルラン、寒天等が特に好ましい。これらの成分を2成分以上配合した粘着層は、ゲル安定性に優れるので特に好ましい。

【0025】pH調整剤、界面活性剤、防腐剤、保存剤などは前記のものを用いることができる。坐剤は、適当な坐薬基剤にエスクレチン、その誘導体、あるいはその薬理的に許容される塩を配合し、必要に応じて水溶性あるいは水膨潤性高分子、pH調整剤、界面活性剤、防腐剤、保存剤などを加え、溶解後、撹拌均一化し、坐剤型に流し、固化することによって調製される。坐剤は、肛門に挿入することによって使用される。坐剤基剤として、カカオ脂、硬化油、ハードファット、マクロゴール類が例示され、必要に応じて軟化剤を添加することができる。軟化剤としては、植物性油脂、脂肪酸、中鎖脂肪酸トリグリセリド、ミリスチン酸イソプロピル等が例示できる。水溶性あるいは水膨潤性高分子、pH調整剤、界面活性剤、防腐剤、保存剤などは前記のものを用いることができる。

【0026】本発明において、エスクレチン、その誘導体、あるいはその薬理的に許容される塩を経皮経路で投与する場合、軟膏、クリーム剤、ゲル、貼付剤の形態で投与することが好ましい。軟膏剤は、適当な軟膏基剤にエスクレチン、その誘導体、あるいはその薬理的に許容される塩を配合し、必要に応じて、水溶性あるいは水膨潤性高分子、吸収促進剤、pH調整剤、界面活性剤、防腐剤、保存剤などを加え、必要に応じて加熱撹拌あるいは練合均一化して調製される。軟膏剤は、患部近くの皮膚に擦り込むことにより使用される。

【0027】軟膏基剤としては、白色ワセリン、流動パラフィン、パラフィン、マイクロクリスタリンワックス、硬化油、長鎖脂肪アルコール類等の混合物、あるいはマクロゴール類が例示される。吸収促進剤には、アルコール誘導体が例示される。水溶性あるいは水膨潤性高分子、pH調整剤、界面活性剤、防腐剤、保存剤などは前記のものが使用できる。クリーム剤は、適当なクリーム基剤にエスクレチン、その誘導体、あるいはその薬理的に許容される塩を配合し、必要に応じて水溶性あるいは水膨潤性高分子、吸収促進剤、pH調整剤、防腐剤、保存剤などを加え、必要に応じて加熱撹拌あるいは練合均一化して調製される。クリーム剤は、患部近くの皮膚に擦り込むことにより使用される。

【0028】クリーム基剤としては、W/O型のクリーム、O/W型のクリームの双方が使用できる。例えば、日局親水軟膏、日局吸水軟膏が挙げられるが、長鎖脂肪アルコール、プロピレングリコール、グリセリン、適当な界面活性剤、水等からなるクリーム基剤を用いることもできる。長鎖脂肪アルコールは、セタノール、セトステアリアルアルコール、ステアリアルアルコールが好ましく、界面活性剤は、陰イオン性界面活性剤あるいは非イオン性界面活性剤が用いられる。陰イオン性界面活性剤としては、ラウリル硫酸ナトリウムが例示され、非イオン性界面活性剤は、ショ糖脂肪酸エステル類、ポリオキシエチレン硬化ひまし油類、ステアリン酸ポリオキシシル40、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール類、ソルビタン脂肪酸エステル類、ポリソルベート類、モノステアリン酸グリセリン、ラウロマクロゴールが例示される。クリーム基剤に配合する場合、これらの界面活性剤は、2種類以上配合することが好ましい。

【0029】ゲル剤は、適当なゲル基剤にエスクレチン、その誘導体、あるいはその薬理的に許容される塩を配合し、必要に応じて界面活性剤、pH調整剤、防腐剤、保存剤などを加え、必要に応じて加熱撹拌あるいは練合均一化して調製される。ゲル剤は、患部近くの皮膚に擦り込むことにより使用される。ゲル基剤は、カルボキシビニルポリマー、セルロース誘導体が例示され、セルロース誘導体としては、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース2208、ヒドロキシプロピルメチルセルロース2906、ヒドロキシプロピルメ

チルセルロース2910、メチルセルロース、カルメロースナトリウム、ヒドロキシエチルセルロース、アルギン酸ナトリウム等に適当な増粘剤を必要に応じて配合して製造される。増粘剤、pH調整剤、界面活性剤、防腐剤、保存剤などは、前記のものが使用できる。貼付剤は、適当な基剤にエスクレチン、その誘導体、あるいはその薬理的に許容される塩を配合し、必要に応じて、界面活性剤、pH調整剤、防腐剤、保存剤などを加え、必要に応じて加熱撹拌あるいは練合均一化して調製した粘着層を支持体に塗布することにより調製される。貼付剤は、患部近くあるいは、腹部、胸部、背部、上腕部の皮膚に貼付することにより使用される。

【0030】支持体は、本体、背面処理剤、下引剤からなり、綿布、不織布等の布材、ポリエチレン、ポリウレタン、塩化ビニル等のプラスチック材、伸縮性の素材、アルミ箔等、通常貼付剤で使用される支持体の材料であれば使用可能である。背面処理剤、下引剤も同様である。粘着層に用いられる基剤は、水溶性高分子やその架橋体、天然ゴム、スチレンーブチレンゴム、ポリアクリル酸エステル誘導体、酢酸ビニル誘導体、シリコン誘導体、ポリウレタン誘導体が用いられる。水溶性高分子は、前述のものが用いられ、これに水、必要に応じて、プロピレングリコール、グリセリン、脂肪アルコール等を配合して基剤とする。ゴム系の基剤は、エストラマー、粘着付与性樹脂、可塑剤、充填剤等を配合して製造する。エストラマーは、天然ゴム、合成ゴムの双方が使用可能である。粘着付与性樹脂は、ロジン系のものが例示できる。可塑剤としては、パラフィン、流動パラフィン、ラノリン等が例示できる。pH調整剤、界面活性剤、防腐剤、保存剤などは前記のものが使用できる。

【0031】本発明において、エスクレチン、その誘導体、あるいはその薬理的に許容される塩を溶液にし、浸透圧ポンプに充填して、皮下に埋め込むことによって使用することが可能である。浸透圧ポンプは市販のものが使用できる。例えば、アルザ社のALZETを提示できる。浸透圧ポンプに充填する溶液は、前記の水性注射剤溶液や、脂肪乳剤溶液が好ましい。

【0032】次に実施例を挙げて本発明を具体的に説明する。

#### 40 【実施例1】

##### マウス FHCモデルの軟骨中の薬物動態に関する成績

6週令のBALB/C雌性マウス及び5週令のSprague-Dawley系雄性ラットを日本チャールズリーバー株式会社より購入し、環境自動制御装置EBAC（温度 $23 \pm 3^\circ\text{C}$ 、湿度 $55 \pm 5\%$ ）にて7日間馴化後、実験に供した。S.D.系雄性ラットをエーテルで麻酔死させた後、グルコン酸クロルヘキシジンー消毒用アルコール溶液に全身を浸し、消毒殺菌を行なった後、クリーンベンチ内で無菌的に左右大腿骨骨頭(Femoral head condyle 以下、FHC という)を摘出した。摘出したFHC を抗生物質（ベンジルペニシリン

100U/ml、ストレプトマイシン 100 $\mu$ g/ml、アンホテリシンB 0.25 $\mu$ g/ml)を含む Ham's F-12 培養液で洗い、素早く重量既知の培養液(1ml) 中に入れ重量を測定した。重量測定後、FHCを約1cm四方のコットン(BEMCOT, ASAHI CHEMICAL) 2枚に包み、埋め込む時まで培養液中で氷冷した。背部の刈毛した6週齢の BALB/C 系マウスをペントバルビタール麻酔下で、背部の皮膚を約1cm切開し、正中線に沿って頸部に向かって3~4cm上の背部皮下に氷冷しておいたFHC を埋め込み、切開部位を真皮と表皮をそれぞれ結節縫合後、手術用アロンアルファで完全に塞いだ。

【0033】術後7日目に被験物質として、エスクレチン(分子量178.15; m.p. 271-273 $^{\circ}$ C(Aldrich chem. Co.))の0.5%のメチルセルロース(以後MCと略す)懸濁液を単回経口投与した。また、エスクレチンをヒアルロン酸(以後HAと略す、1%ヒアルロン酸ナトリウム含有、分子量80万~120万、生化学工業)に懸濁させた液をFHC 埋め込み部位の周囲に均一に局所投与した。投与量としては、エスクレチンMC懸濁液の経口投与の場合は、200 mg/kg とし、エスクレチンをHAに懸濁した液の局所投与の場合は、2.5mg/kgとした。なお、対照としてエスクレチン25mgを生理食塩液に分散し、全量を100mlにし、2.5mg/kg局所投与した。投与後経時的に、動物を頸椎脱臼により屠殺し、背部皮下に埋め込んだ FHCを回収した。回収したFHC は、コットンを取り除き湿重量を測定した。次に FHCに0.03%パパイン(2回再結晶品、Sigma Chem. Co.)を含むリン酸緩衝液2 mlを加え、65%で一昼夜攪拌することによりパパイン消化を行い、上澄み液を得た。得られた上澄み液中のエスクレチン及びその関連化合物を液体クロマトグラフィーを用い、分析定量した。エスクレチンMC懸濁液及びエスクレチンをHAに懸濁した液を投与した後の FHC中のエスクレチン及びその関連化合物の含量値をng/mg 軟骨で表現して図1に示した。図1に示すように、エスクレチンを経口投与した場合と比較して、エスクレチンをHAに懸濁した液を投与した場合は、FHC中にエスクレチン及びその関連化合物の存在が長時間持続的に観測された。また、脂肪乳剤、軟膏、クリーム剤、リポソーム剤等においても同様の成績が得られた。

#### 【0034】

##### 【実施例2】

##### 水性注射剤

ゼラチン0.5g、食塩0.9gに水を加え、加熱溶解した。冷却後注射用精製水を更に加えて100mlにした。エスクレチン50mgを前記ゼラチン/食塩水溶液に溶解し、全量を50mlにした。以上の操作は、全て無菌的に行なった。

#### 【0035】

##### 【実施例3】

##### 水性注射剤

メチルセルロース1gを食塩0.9g、エスクレチン100 mg

に注射用精製水を加え、溶解し、全量を100mlにした。全量を8 $\mu$ m径のメンブランフィルターを通し濾過した。以上の操作は、全て無菌的に行なった。

#### 【0036】

##### 【実施例4】

##### 水性注射剤

カルメロースナトリウム1g、食塩0.9g、エスクレチン100mgに注射用精製水を加え、溶解し、全量を100mlにした。全量を8 $\mu$ m径のメンブランフィルターを通し濾過した。以上の操作は、全て無菌的に行なった。

#### 【0037】

##### 【実施例5】

##### 脂肪乳剤

精製大豆油30gに、精製卵黄レシチン5.4g、エスクレチン3g、及びオレイン酸0.72gを加え、50 $^{\circ}$ Cで加熱攪拌した。これに注射用精製水200mlを加え、次いで日局濃グリセリン7.5gを加え、さらに注射用精製水を加え、全量を300mlにした。これをホモジナイザーで粗乳化した。これをマントン-ガウリン型ホモジナイザーを用い、1回目100kg/cm<sup>2</sup>、合計600kg/cm<sup>2</sup>の加圧下で15回通過させ乳化した。これにより均質化された極めて微細の脂肪乳剤を得た。この乳剤の平均粒子径は0.3 $\mu$ mであり、1 $\mu$ m以上の粒子を含有しなかった。以上の操作は全て無菌的に行なった。

#### 【0038】

##### 【実施例6】

##### 脂肪乳剤

精製トウモロコシ油30gに、ポリソルベート803g、エスクレチン3g、及びオレイン酸0.72gを加え、50 $^{\circ}$ Cで加熱攪拌した。これに注射用精製水200mlを加え、次いで日局濃グリセリン7.5gを加え、更に注射用精製水を加え、全量を300mlにした。これをホモジナイザーで粗乳化した。これをマントン-ガウリン型ホモジナイザーを用い、1回目100kg/cm<sup>2</sup>、合計600kg/cm<sup>2</sup>の加圧下で15回通過させ乳化した。これにより均質化された極めて微細の脂肪乳剤を得た。この乳剤の平均粒子径は0.4 $\mu$ mであり、1 $\mu$ m以上の粒子を含有しなかった。以上の操作は、全て無菌的に行なった。

#### 【0039】

##### 40 【実施例7】

##### 水性懸濁剤

エスクレチン1kgをジェットミルで粉碎し、平均粒径3.6 $\mu$ mのエスクレチン微粉碎品を得た。エスクレチン微粉碎品10g、ヒドロキシプロピルセルロース2g、クエン酸ナトリウム1gを加え、注射用精製水を添加し、真空乳化装置に移した。処理温度50 $^{\circ}$ C、圧力500mmHg、ホモミキサー回転数10000rpm、パドル回転数50rpmの条件で10分間処理し、水性懸濁液を得た。これに精製水を加え、全量を1000mlにした。この懸濁剤の粒子径は、平均0.8 $\mu$ mであり、5 $\mu$ m以上の粒子は含有しなかった。





13

以上の操作は、全て無菌的に行なった。

【0040】

【実施例8】

#### 水性懸濁剤

エスクレチン1kgをジェットミルで粉碎し、平均粒径 $3.6\mu\text{m}$ のエスクレチン微粉碎品を得た。エスクレチン微粉碎品10g、カルメロースナトリウム5gを加え、注射用精製水を添加し、真空乳化装置に移した。処理温度 $50^\circ\text{C}$ 、圧力500mmHg、ホモミキサー回転数10000rpm、パドル回転数50rpmの条件で10分間処理し、水性懸濁液を得た。これに精製水を加え、全量を1000mlにした。この懸濁剤の粒子径は、平均 $0.6\mu\text{m}$ であり、 $5\mu\text{m}$ 以上の粒子は含有しなかった。以上の操作は、全て無菌的に行なった。

【0041】

【実施例9】

#### 局所注射用製剤

エスクレチン微粉碎品10gを1%ヒアルロン酸ナトリウム水溶液1000mlに加え、ホモミキサー回転数2000rpm、パドル回転数50rpmの条件で10分間処理し、水性懸濁液を得た。これに精製水を加え、全量を1000mlにした。この懸濁剤の粒子径は、平均 $0.5\mu\text{m}$ であり、 $5\mu\text{m}$ 以上の粒子は含有しなかった。以上の操作は、全て無菌的に行なった。

【0042】

【実施例10】エスクレチン微粉碎品10gを5%メチルセルロース水溶液1000mlに加え、ホモミキサー回転数2000rpm、パドル回転数50rpmの条件で10分間処理し、水性懸濁液を得た。これに精製水を加え、全量を1000mlにした。この懸濁剤の粒子径は、平均 $0.5\mu\text{m}$ であり、 $5\mu\text{m}$ 以上の粒子は含有しなかった。以上の操作は、全て無菌的に行なった。

【0043】

【実施例11】

#### リポソーム注射剤

カルメロースナトリウム1g、食塩0.9g、エスクレチン100mgに注射用精製水を加え、溶解し、全量を100mlにした。全量を $8\mu\text{m}$ 径のメンブランフィルターを通し濾過した。卵黄ホスファチジルコリン100mg、コレステロール50mgをとり、ジクロルメタン少量に溶解した。この溶液をなす型フラスコに入れ、ロータリーエバポレーターで溶媒を蒸発させ、脂質の皮膜を形成した。これにエスクレチン溶液50mlを加え、電動ミキサーで激しく振動した。出来上がった白濁液を $100,000 \times g$ で1時間遠心分離し、得られた沈殿を生理食塩水に再懸濁してリポソーム注射剤を得た。以上の操作は、全て無菌的に行なった。

【0044】

【実施例12】

#### 粘膜貼付剤

(8)

特開平10-226641

14

ヒドロキシプロピルセルロースH50g、カルボキシビニルポリマー（カーボポール934）100g、エスクレチン7.5gを振動ボールミルに入れ、10分間混合粉碎した。得られた粉末に、ステアリン酸マグネシウム1.5gを加え、ビニール袋中で混和し、直径7mmの平型杵を装着した打錠機で打錠した。出来上がった錠剤の平均重量は82mgであった。これをビーグル犬口腔粘膜に付着したところ、24時間後も剥がれていなかった。

【0045】

10 【実施例13】

#### 粘膜貼付剤

プラスチックベース37.5g、流動パラフィン17.5g、カルメロースナトリウム20g、ポリアクリル酸ナトリウム20g、エスクレチンの微粉碎品5gをニーダーで練合し、粘膜貼付用軟膏剤を得た。

【0046】

【実施例14】

#### 軟膏剤

20 エスクレチン5gをエタノール10mlを加えて練合し、湿潤させた。これに、セスキオレイン酸ソルビタン5gを加えて練合した後、白色ワセリン90gを加えて、良く練合した。これをチューブ充填し、軟膏剤とした。

【0047】

【実施例15】

#### クリーム剤

30 エスクレチン5g、カルメロースナトリウム5gを精製水50gに加えて、加熱攪拌した。別にステアリルアルコール20g、プロピレングリコール10g、ポリソルベート8010g、セスキオレイン酸ソルビタン2gを加えて、加熱溶解した。この溶液に、先に作ったエスクレチン溶液を添加し、激しく加熱攪拌した。冷却後チューブ充填し、クリーム剤とした。

【0048】

【実施例16】

#### ゲル剤

40 エスクレチン5g、メチルセルロース2g、カルボキシビニルポリマー（カーボポール934）2gを混合し、これに精製水を加えて95gにした。これに1mol/Lの水酸化ナトリウム試液適量を加えて、ゲル化させ、更に精製水を加えて、全量を100gとした。これをチューブ充填し、ゲル剤とした。

【0049】

【実施例17】

#### 埋め込み製剤

アルザ社のALZETに、実施例5で調製した脂肪乳剤1mlを充填し、皮下埋め込み用エスクレチン製剤とした。

【0050】

【実施例18】

#### 貼付剤

50 カルメロースナトリウム10g、ポリアクリル酸ナトリウ

ム 10g、グリセリン10g、エスクレチンの微粉碎品5gに水を加えてニーダーで練合し、全量を100gにした。これを不織布に約 1mmの厚みにぬり、貼付剤とした。

【0051】

【発明の効果】本発明によるとエスクレチン及びその誘導体を製剤化し、非経口的に投与することにより、軟骨中でのエスクレチン、又はその誘導体、あるいは誘導体から代謝されたエスクレチンの濃度が長時間持続的に維持できることが可能となった。これにより、変形性関

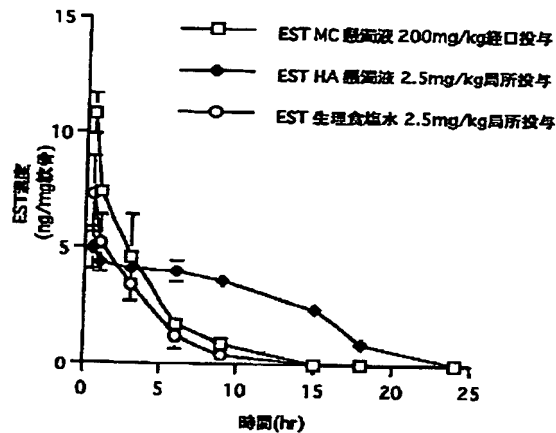
\* 節症、慢性関節リウマチでみられる関節軟骨の破壊が抑制され、疼痛、炎症、関節機能不全等の臨床症状を改善することができる。

【図面の簡単な説明】

【図1】実施例1によって得られた、エスクレチンのMC懸濁液（経口）、HA懸濁液（局所）、生理食塩水懸濁液（局所）を投与したときのエスクレチンの軟骨内動態を示す。

10

【図1】



フロントページの続き

(51) Int. Cl. <sup>6</sup>

A 6 1 K 9/08  
9/107  
9/70  
// C 0 7 D 311/08  
311/44

識別記号

3 4 1

F I

A 6 1 K 9/08  
9/107  
9/70  
C 0 7 D 311/08  
311/44

F

F

3 4 1